

(19)



österreichisches
patentamt

(10)

AT 502 854 A1 2007-06-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 1932/2005**

(22) Anmeldetag: **30.11.2005**

(43) Veröffentlicht am: **15.06.2007**

(51) Int. Cl.⁸: **G01N 33/483** (2006.01),
G01N 21/64 (2006.01),
G06K 9/00 (2006.01),
H04N 7/18 (2006.01),
A61B 1/04 (2006.01),
A61B 5/00 (2006.01)

(73) Patentanmelder:

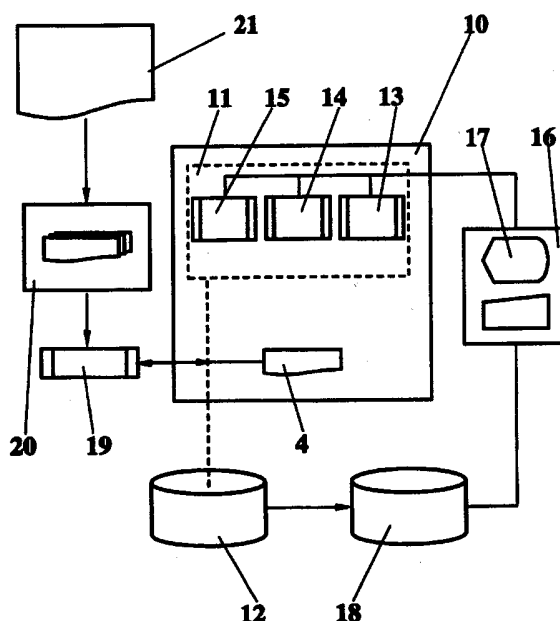
ORIDIS BIOMED FORSCHUNGS- UND
ENTWICKLUNGS GMBH
A-8010 GRAZ (AT)

(72) Erfinder:

MEHES GABOR DR.
GRAZ (AT)
SCHMIDT WOLFGANG
GRAZ (AT)
WRIGHTON CHRISTOPHER DR.
LASSNITZHÖHE (AT)
ZATLOUKAL KURT
GRAZ (AT)
ZÖBL HARALD
WUNDSCHUH (AT)
HECHT PETER DR.
GRAZ (AT)

(54) VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG DER RELEVANZ VON PROBENARRAY-PRÄPARATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung (10) zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen. Zur Schaffung eines Verfahrens bzw. einer Vorrichtung (10) welche(s) möglichst rasch und vorzugsweise ohne Zerstörung der Präparate (4) durchführbar ist, ist eine Einrichtung (11) zur berührungslosen Abtastung der Präparate (4) der Probenarrays (1) vorgesehen, welche mit einer die Information über die Position der Einzelproben (3) der Präparate (4) enthaltenden Datenbank (12) und mit einer Rechneinheit (16) zur Verarbeitung der abgetasteten Präparate (4) und zur Erzeugung von Datenfeldern je Einzelprobe (3) und zur Auswahl zumindest eines Parameters aus jedem Einzelprobendatenfeld und zum Vergleich dieses Parameters oder eines davon abgeleiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verbunden ist, und weiters eine Einrichtung (17) zur Anzeige des Wertes des Vergleichs mit dem zumindest einen Schwellwert als Relevanzkriterium für die Einzelprobe (3), und ein Speicher (18) zum Speichern dieses Relevanzkriteriums vorgesehen.



AT 502 854 A1 2007-06-15

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung (10) zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen. Zur Schaffung eines Verfahrens bzw. einer Vorrichtung (10) welche(s) möglichst rasch und vorzugsweise ohne Zerstörung der Präparate (4) durchführbar ist, ist eine Einrichtung (11) zur berührungslosen Abtastung der Präparate (4) der Probenarrays (1) vorgesehen, welche mit einer die Information über die Position der Einzelproben (3) der Präparate (4) enthaltenden Datenbank (12) und mit einer Rechneinheit (16) zur Verarbeitung der abgetasteten Präparate (4) und zur Erzeugung von Datenfeldern je Einzelprobe (3) und zur Auswahl zumindest eines Parameters aus jedem Einzelprobendatenfeld und zum Vergleich dieses Parameters oder eines davon abgeleiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verbunden ist, und weiters eine Einrichtung (17) zur Anzeige des Wertes des Vergleichs mit dem zumindest einen Schwellwert als Relevanzkriterium für die Einzelprobe (3), und ein Speicher (18) zum Speichern dieses Relevanzkriteriums vorgesehen.

(Fig. 8)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays, insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben an verschiedenen Positionen.

Weiters betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays, insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben an verschiedenen Positionen.

Für Diagnose- und Forschungszwecke ist es in der Medizin üblich, verschiedene Proben, beispielsweise Gewebeproben, zu sammeln und verschiedenen Untersuchungen zu unterwerfen. Im Falle von Gewebeproben, welche menschlichen oder tierischen Organismen entnommen wurden, ist es üblich, diese in Paraffin zu betten und an bestimmten ausgewählten Stellen der Gewebeprobe zylindrische Kerne (so genannte „Cores“) auszusteichen und in entsprechende große zylindrische Löcher eines Paraffinblockes einzubringen. Derartige Gewebeprobenarrays (tissue microarrays, TMAs) werden danach üblicherweise mit Hilfe eines Mikrotoms geschnitten und die Präparate beispielsweise histologisch untersucht.

Oben beschriebene Gewebeprobenarrays werden aufgrund der großen Anzahl von Schnitten und Einzelproben verstärkt automatischen Analysen zugeführt, um möglichst rasch wichtige Informationen, insbesondere für diagnostische oder therapeutische Zwecke, zu erhalten. Beispielsweise beschreibt die US 2003/0215936 A1 ein Verfahren und eine Vorrichtung für die möglichst rasche und effiziente Untersuchung von derartigen Gewebeprobenarrays.

Obgleich in der nachfolgenden Beschreibung hauptsächlich auf Gewebeprobenarrays eingegangen wird, ist die vorliegende Erfindung nicht auf derartige Proben beschränkt, sondern bei Präparaten von verschiedensten Probenarrays, welche eine Vielzahl an einzelnen Proben enthalten, anwendbar. Neben menschlichen, tierischen und pflanzlichen Geweben kommen auch Kombinationen verschiedenster Gewebe mit unterschiedlicher Herkunft zur Anwendung der vorliegenden Erfindung in Frage. Ebenso kann Material, welches von Gewebe extrahiert wurde, wie z.B. Proteine und Nukleinsäuren, die tropfenweise auf einen Glasträger aufgebracht

werden, mit der vorliegenden Erfindung untersucht werden. Weiters können Körperflüssigkeiten wie Blut, Speichel oder dgl. von lebenden Organismen analysiert werden. Schließlich können auch gezüchtete Zellen oder Teile davon aber auch organische oder anorganische Materialien, welche in Form eines Probenarrays angeordnet sind, als Präparat vorliegen.

Im Falle von TMAs (tissue microarrays) liegt die Anzahl der meist zylinderförmigen Einzelproben, welche in den Paraffinblock eingebracht werden, üblicherweise im Bereich mehrerer hundert Einzelproben. Um aus einem so genannten Zielblock möglichst viele einzelne Schnitte erhalten zu können, sollen die eingebrachten Einzelproben möglichst gleichmäßig tief in den Paraffinblock reichen. In der Praxis kommt es bei der Herstellung derartiger Gewebeprobenarrays aufgrund verschieden langer zylindrischer Einzelproben oder „Cores“, aber auch zu Problemen beim Einbringen der Einzelproben in den Paraffinblock zu unterschiedlichen Tiefen der Proben im Paraffinblock, weshalb es insbesondere bei Schnitten des Paraffinblocks in tieferen Regionen dazu kommt, dass einzelne „Cores“ nur teilweise oder gar nicht vorhanden sind. Für eine verlässliche Aussage der nachfolgenden Untersuchungen an den Schnitten ist es daher unerlässlich, die Relevanz der Schnitte festzustellen. Insbesondere sollte eine Aussage darüber gemacht werden können, ob an bestimmten Stellen des Schnittes Einzelproben vorhanden sind oder nicht.

Aber auch bei anderen Proben ist es von besonderer Bedeutung, eine Aussage über die Relevanz der Einzelproben am Präparat treffen zu können. Dies ist einerseits für die Verlässlichkeit der Aussagen, welche nach Analyse der Probe getroffen werden, insbesondere für Diagnosen im medizinischen Bereich, von großer Bedeutung. Andererseits stellen die Präparate einen enormen wirtschaftlichen Wert dar, der erhöht werden kann, wenn eine Aussage über die Relevanz der Einzelproben am Präparat getroffen werden kann.

Derzeit wird eine derartige Kontrolle der Relevanz von Präparaten in aufwändigen manuellen Verfahren an Stichproben der Präparate unter dem Lichtmikroskop vorgenommen, wobei eine Auswahl an Schnitten eines Paraffinblocks zum Zweck der Relevanzkon-

trolle untersucht wird. Dabei werden die zur Untersuchung herangezogenen Schnitte des Probenarrays üblicherweise histologisch eingefärbt, um fehlende Einzelproben leichter erkennen zu können. Für nachfolgende Untersuchungen stehen diese Schnitte aufgrund der Einfärbung nicht mehr zur Verfügung. Darüber hinaus liefern derartige stichprobenartige Untersuchungen keine Informationen über die tatsächliche Relevanz der Präparate zwischen den Stichproben. Diese Information würde zwar bei einer Erhöhung der Stichprobenanzahl verbessert, jedoch stehen dann umso weniger Präparate für nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung. Darüber hinaus sind die üblicherweise manuell durchgeführten Kontrollen sehr zeit- und somit kostenaufwändig.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Schaffung eines oben genannten Verfahrens zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten, welches möglichst rasch und möglichst ohne Zerstörung der Präparate durchführbar ist. Die Relevanzkontrolle soll automatisierbar sein, um mit möglichst geringen Kosten in möglichst kurzer Zeit Informationen über die Relevanz der Präparate der Probenarrays zu erhalten. Die Nachteile des Standes der Technik sollen vermieden oder zumindest reduziert werden.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Schaffung einer oben genannten Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays, welche eine möglichst rasche und zuverlässige Relevanzkontrolle zulässt und darüber hinaus möglichst einfach und robust aufgebaut und möglichst kostengünstig herstellbar ist.

Die erste erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, dass vorzugsweise jedes Präparat berührungslos abgetastet wird, aus den erhaltenen Daten zusammen mit den Positionen der Einzelproben auf dem Präparat Datenfelder jeder Einzelprobe des Präparats erzeugt werden, aus jedem Einzelprobendatenfeld zumindest ein Parameter ausgewählt und dieser oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verglichen wird, und der Vergleichswert als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe verwendet und zusammen mit der Position der Einzelprobe

des Präparats gespeichert wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren sieht somit vor, beliebig viele Präparate bzw. jedes Präparat einer Relevanzkontrolle zu unterziehen, was dadurch möglich wird, dass die Präparate vorzugsweise zerstörungsfrei untersucht werden und somit für nachfolgende Untersuchungen weiterhin zur Verfügung stehen. Zu diesem Zweck erfolgt eine berührungslose Abtastung jedes Präparats und ein Sammeln der entsprechenden Daten. Die Positionen, an welchen Einzelproben im Probenarray vorhanden sind können die vorgegebenen Positionen, an welchen die Einzelproben eines Probenarrays angeordnet sein sollen oder die ermittelten tatsächlichen Positionen der Einzelproben sein. Aufgrund der Positionen, an welchen Einzelproben vorhanden sein sollten oder sind, können die Daten in Datenfelder je Einzelprobe zerlegt werden und diese Datenfelder der weiteren Verarbeitung zugeführt werden. Für diese weitere Verarbeitung wird zumindest ein Parameter ausgewählt und dieser oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verglichen. Der erhaltene Vergleichswert je Einzelprobe wird schließlich als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe verwendet und zusammen mit der Positionsinformation der Einzelprobe des Präparats abgespeichert. Als Resultat des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt somit ein Datensatz vor, der für jede Einzelprobe des Präparats ein Relevanzkriterium enthält. Wichtig dabei ist, dass nicht nur eine Gesamtaussage über die Qualität des Präparats getroffen wird, sondern eine Aussage darüber, welche Einzelproben vorhanden sind oder nicht. Im einfachsten Fall kann dieses Relevanzkriterium binär sein, d.h. nur eine Aussage darüber treffen, ob die Einzelprobe vorhanden ist oder nicht. Durch eine derartige an bis zu jedem Präparat vorgenommene Relevanzkontrolle können auch solche Präparate für nachfolgende Untersuchungen herangezogen werden, bei welchen verschiedene Einzelproben nicht vorhanden sind. Die bei der Relevanzkontrolle erhaltenen Daten werden für die nachfolgenden beispielsweise histologischen Untersuchungen des Präparats miteinbezogen, so dass die erhaltenen Daten von defekten oder nicht vorhandenen Einzelproben am Präparat ausgeschieden werden können und somit nicht zu Fehlinterpretationen führen können. Erst durch einen solchen zusätzlichen Datensatz,

welcher über die Relevanz des Präparats eine zuverlässige Aussage trifft, werden automatisch durchgeführte Analysen der Präparate von Probenarrays, insbesondere Gewebeprobenarrays, möglich. Das Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten kann unmittelbar vor der vorgenommenen Untersuchung der Präparate erfolgen oder auch zu einem früheren Zeitpunkt, und die Daten gemeinsam mit weiteren Informationen über die Präparate in einer Datenbank gespeichert werden, so dass sie für nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung stehen. Alternativ zur Speicherung der Daten in einer Datenbank können diese auch im sogenannten Flatfile-Format abgelegt werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es beispielsweise bei TMAs (tissue microarrays) möglich, eine weitaus größere Anzahl an Schnitten von Probenarrays nachfolgenden Untersuchungen zu unterziehen und somit mehr Information aus häufig begrenzten Gewebssressourcen für diagnostische, therapeutische Zwecke aber auch Forschungszwecke zu gewinnen. Eine Kombination des vorzugsweise zerstörungsfreien erfindungsgemäßen Verfahrens mit anderen Methoden, bei welchen einzelne Präparate beeinträchtigt oder sogar zerstört werden, ist natürlich auch möglich, um dadurch wichtige zusätzliche Informationen zu erhalten.

Vorteilhafterweise wird das Präparat von Probenarrays optisch abgetastet und das erhaltene Bild gespeichert. Durch eine derartige optische Methode wird das Präparat nicht beeinflusst und steht daher für nachfolgende Untersuchungen weiterhin zur Verfügung. Daher können theoretisch alle Präparate einer Untersuchung zur Bestimmung der Relevanz unterzogen werden, ohne dass die Anzahl der für nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung stehenden Präparate reduziert wird. Darüber hinaus ist die optische Abtastung mit besonders hoher Geschwindigkeit und auch automatisiert möglich, wodurch sehr viele Präparate in kurzer Zeit untersucht werden können.

Die Präparate können mit Licht bestrahlt werden, und ein Bild des durchscheinenden Lichts aufgenommen werden. Diese einfache Methode umfasst eine Lichtquelle und eine Kamera oder einen Flachbettscanner, der das übertragene und durch das Präparat hindurch tretende Licht aufnimmt. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise fehlende Einzelproben besonders einfach detek-

tieren. Bei der Durchlichtmethode kann ein Negativ des erfassten Bildes angefertigt werden, wodurch die Detektion von fehlenden oder zerstörten Einzelproben aufgrund von Kontrastunterschieden erleichtert wird.

Alternativ oder zusätzlich zur Durchlichtmethode werden die Präparate vorzugsweise mit Licht, insbesondere Laserlicht, angeregt und ein Bild der resultierenden Autofluoreszenzstrahlung aufgenommen und gespeichert. Die Ausnützung der Autofluoreszenz, d.i. die resultierende Strahlung von Elementen, welche mit Licht bestimmter Wellenlänge angeregt werden, ist eine andere geeignete Untersuchungsmethode, welche die Probe nicht zerstört. Gerade im Fall der Untersuchung von Präparaten von Gewebeprobenarrays, bei welchen üblicherweise einzelne, kreisförmige Proben in Paraffin gebettet sind, eignet sich die Autofluoreszenzuntersuchung besonders, da Paraffin im Gegensatz zu üblichen Gewebeproben weniger Fluoreszenzstrahlung hervorruft und somit ein deutlicher Kontrast zwischen der Einzelprobe und dem umliegenden Paraffin resultiert. aufgrund dieses hohen Kontrastes zwischen Einzelprobe und Paraffin lässt sich die Aussage, ob eine Einzelprobe vorhanden ist oder nicht, durch besonders einfache Bildverarbeitungsverfahren durchführen. Je einfacher die Auswertungsverfahren desto weniger Rechnerleistung ist für einen möglichst schnellen automatischen Durchlauf der Relevanzkontrolle erforderlich.

Insbesondere bei Gewebeproben aus menschlichen oder tierischen Organismen können Lichtquellen verschiedener Wellenlängen oder Lichtquellen mit einem breiteren Wellenlängenbereich, beispielsweise Quecksilberlampen, und verschiedene Filter zur Anwendung kommen. Im Falle eines Fluoreszenzmikroskops werden beispielsweise Ultraviolett-Lampen und drei verschiedene Filter beispielsweise mit folgenden Charakteristika eingesetzt.

Filter	Wellenlänge des Erregerlichts	Durchlassbereich des Filters
Ultraviolett	390 nm	410 bis 420 nm
Blau	410 nm	505 bis 520 nm

Filter	Wellenlänge des Erregerlichts	Durchlassbereich des Filters
Grün	515 nm	560 bis 610 nm

Im Falle von Fluoreszenz-Scannern werden beispielsweise Laser bei zwei verschiedenen Wellenlängen zusammen mit hochspezifischen Fluoreszenzfarbstoffen, wie z.B. CY3 (Indocarbocyanin) oder CY5 (Indodicarbocyanin) verwendet. CY3 kann beispielsweise bei 530 nm angeregt werden und sendet Licht mit einer Wellenlänge von 595 nm aus. CY5 wird mit 630 nm angeregt und sendet eine Fluoreszenz-Strahlung mit 680 nm aus.

Bessere Ergebnisse können auch dadurch erzielt werden, dass das Präparat der Probenarrays mit kombiniertem Licht verschiedener Wellenlänge angeregt wird. Beim derartigen „Multispectral imaging“ werden verschiedene Lichtquellen eingesetzt und dadurch mehr Informationen erhalten. Als Lichtquellen stehen beispielsweise Laser wie Argon-Ionen oder Helium/Neon-Laser zur Verfügung. Darüber hinaus können anstelle von Lasern auch Lichtquellen mit breitem Wellenlängenbereich zur Detektion des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins der Einzelproben herangezogen werden. Beispielsweise können Quecksilberlampen oder fiberoptische Geräte als Lichtquellen eingesetzt werden.

Um die nachfolgende Bearbeitung von Daten zu erleichtern, werden die Bilder der Präparate vorzugsweise in einem standardisierten Format, beispielsweise im TIFF- oder JPG-Format gespeichert. Dies ermöglicht auch die Anwendung vorhandener Bildverarbeitungsprogramme und erfordert keine Umwandlung der Daten vor der Untersuchung.

Vorteilhafterweise wird das Bild des Präparats in zumindest ein binäres Bild transformiert. Ein binäres Bild besteht aus einer Matrix von logischen Nullen und logischen Einsen, aus denen die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Einzelprobe ermittelt und somit eine Aussage über die Relevanz der Einzelprobe getroffen werden kann. Derartige binäre Bilder werden so erzeugt, dass der verwendete Parameter mit einem Schwellwert oder mehreren Schwellwerten verglichen wird. Wenn mehr als ein

Parameter benutzt wird, können mehrere Binärbilder anfallen, welche zu einem späteren Zeitpunkt im Algorithmus kombiniert werden können.

Die aufgenommenen Bilder der Präparate können nach verschiedenen Gesichtspunkten gefiltert werden. Dabei kommen sowohl mechanische Filter, welche vor die Kamera oder dgl. zur Aufnahme der Bilder gesetzt werden, als auch elektronische Filter, welche von den Bilddaten durchlaufen werden, zur Anwendung.

Als Parameter, der aus jedem Einzelprobendatenfeld ausgewählt wird und zur Bestimmung der Relevanz der Präparate herangezogen wird, kann die Fluoreszenzintensität verwendet werden, welche vorzugsweise über den Querschnitt der Einzelprobe gemittelt und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben verwendet wird. Beispielsweise kann die Fluoreszenzintensität in zwei Richtungen, insbesondere in den zwei Hauptachsenrichtungen über den normalerweise kreisförmigen Querschnitt der Einzelprobe erfasst werden und aus der resultierenden Verteilung eine Aussage über die Relevanz der Einzelprobe getroffen werden. Die Daten werden mit einem vorgegebenen Schwellwert verglichen und danach der Vergleichswert als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe verwendet. Der jeweilige Schwellwert kann aus Erfahrungswerten resultieren oder mittels standardisierter statistischer Methoden, beispielsweise so genannten Box-Plot-Verfahren, auch automatisch bestimmt werden. Bei Verwendung der Fluoreszenzintensität als Parameter werden die Werte vorzugsweise im Verhältnis mit der Intensität der umgebenen Pixel gesetzt und eine Verteilung der Fluoreszenzintensität über die Pixel des Bildes erzeugt. Als abgeleitete Werte eines Parameters können beispielsweise die Variabilität in der Fluoreszenzintensität oder dgl. herangezogen werden.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung ist vorgesehen, dass jene Einzelproben eines Präparats, deren Relevanz unter einem vorgegebenen Relevanzgrenzwert liegt, als unverwertbar identifiziert werden und dass die Positionen aller unverwertbaren Einzelproben zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats gespeichert werden. Somit liegt ein Datensatz vor, der eindeutig die aufgrund der Relevanzkontrolle als unverwertbar erachteten

Einzelproben identifiziert. Somit sind auch Präparate mit nicht vorhandenen oder unverwertbaren Einzelproben für nachfolgende Untersuchungen geeignet, da nicht vorhandene oder zerstörte Einzelproben eindeutig identifiziert sind und die aus nachfolgenden Untersuchungen resultierenden Daten derartiger Einzelproben verworfen werden können. Somit stehen mehr Präparate eines Probenarrays nachfolgenden Untersuchungen zur Verfügung, ohne dass die Gefahr von Fehlinterpretationen besteht.

Dabei können die unverwertbaren Einzelproben eines Präparats des Probenarrays summiert werden. Aus dieser Summe kann eine Aussage über die Anzahl der noch verwertbaren Einzelproben eines Präparats getroffen werden.

Wenn die Summe der unverwertbaren Einzelproben eines Präparats mit einem vorgegebenen Grenzwert verglichen wird, und bei Überschreiten dieses Grenzwerts das Präparat des Probenarrays als unverwertbar identifiziert wird, kann das Präparat von nachfolgenden Untersuchungen ausgeschlossen werden. Dies macht bei einer besonders großen Anzahl von unverwertbaren Einzelproben pro Schnitt Sinn, da dadurch nachfolgende besonders heikle, aufwändige und eventuell auch sehr kostenintensive Untersuchungen vermieden werden können.

Ebenso kann das Präparat aufgrund der ermittelten Summe unverwertbarer Einzelproben klassifiziert werden und ein Klassifizierungswert zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats gespeichert werden. Diese wichtige Information kann für nachfolgende Untersuchungen des Präparats herangezogen werden. Beispielsweise kann es zweckmäßig sein, für besonders zeit- und kostenintensive Untersuchungen nur solche Präparate heranzuziehen, bei welchen keine oder nur eine sehr geringe Anzahl von Einzelproben unverwertbar sind, welche also besonders hohe Qualität aufweisen. Hingegen kann bei Untersuchungen, welche rasch und billig durchführbar sind, auch ein Präparat mit einer großen Anzahl von unverwertbaren Einzelproben, also ein Präparat mit niedriger Qualität, verwendet werden und dadurch wichtige Information liefern. Die eindeutige Kennung des Präparats kann beispielsweise durch eine Kennnummer, welche auch in Form eines Barcodes neben dem Präparat beispielsweise am Glasträger ange-

ordnet sein kann, vorgesehen sein. Durch Einlesen des Barcodes können dann die in einer Datenbank gespeicherten Informationen über die Relevanz des Präparats aufgerufen und für nachfolgende Untersuchungen herangezogen werden.

Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren kann auch ein mikroskopisches Bild des Präparats aufgenommen und zur Relevanzbestimmung verwendet werden. Derartige mikroskopische Bilder können weitere interessante Informationen enthalten. Durch die Überlagerung des mikroskopischen Bildes mit dem Bild, welches beispielsweise aus der Fluoreszenzstrahlung resultiert, kann die Aussage über die Relevanz der Einzelproben des Präparats verbessert werden.

Zusätzlich oder alternativ zur Fluoreszenzintensität kann auch die geometrische Form der Einzelprobe aus dem Einzelprobendatenfeld ermittelt werden und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben verwendet werden. Beispielsweise kann aus dem Einzelprobendatenfeld die Kontur der Einzelprobe durch verschiedene Bilderkennungsverfahren ermittelt und mit der idealen Form der Einzelprobe, beispielsweise der Kreisform, verglichen werden. Bei zu großer Abweichung der ermittelten Form der Einzelprobe von der idealen Form kann diese als unverwertbar verworfen werden. Beispielsweise kommt es beim Einbringen von zylindrischen Proben in den Paraffinblock bei Gewebeprobenarrays manchmal zu Deformationen der Gewebeproben, welche nachfolgende Untersuchungsergebnisse verfälschen können.

Um die Relevanzkontrolle möglichst rasch durchführen zu können, werden vorzugsweise mehrere Präparate automatisch sequenziell oder parallel verarbeitet und die erhaltenen Daten über die Relevanz der Einzelproben der Präparate zusammen mit einer Kennung der Präparate gespeichert. Somit können bereits nach der Herstellung der Präparate von Probenarrays Daten über die Relevanz der Präparate gesammelt und gespeichert werden. Diese Daten stehen dann für eine Auswahl der Präparate für bestimmte nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung.

Die theoretischen Positionen der Einzelproben auf einem Präparat, insbesondere Gewebeprobenarray, sind vorzugsweise vorgege-

ben und gespeichert. Diese Positionswerte können zur Erzeugung der Datenfelder jeder Einzelproben des Präparats herangezogen werden.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung ist vorgesehen, dass die tatsächlichen Positionen der Einzelproben auf einem Präparat aus einem Bild des Präparats ermittelt werden. Dies kann beispielsweise durch Anwendung des so genannten „Region Growing“ erfolgen. Mit Hilfe dieser mathematischen Methode werden bestimmte Pixel des Bildes, die so genannten Saatpunkte, mittels eines Zufallsgenerators vorgegeben und es wird eine bestimmte Anzahl umgebender Pixel in die Berechnung einbezogen. Dabei wird die Intensität des Saatpunkts mit den Intensitäten der umgebenden Punkte verglichen und in die Berechnung miteinbezogen. Das „Region Growing“-Verfahren eignet sich vor allem zur Bestimmung der Größe von Flächen, der Anzahl von Flächen, der Randlänge von Flächen, zum Anpassen einer Kurve an den Rand einer Fläche, zur Berechnung des Schwerpunkts und höheren Momenten sowie der Kreisvarianz bzw. elliptischen Varianz. Die Bestimmung der tatsächlichen Position der Einzelproben kann durch Anwendung des „Region Growing“-Verfahrens und anschließender Methode zur Bestimmung des Zentrums der Einzelproben durchgeführt werden.

Weiters können die tatsächlichen Positionen der Einzelproben mit den allenfalls gespeicherten, theoretischen Positionen verglichen werden und bei Abweichung die vorgegebenen Positionsinformationen entsprechend korrigiert werden. Beim so genannten „Gridding“ werden die Daten analysiert und auf ein üblicherweise rechtwinkeliges Raster abgebildet. Dadurch kann dem Umstand begegnet werden, dass es bei der Anfertigung beispielsweise von Schnitten aus Probenarrays häufig zu einer Verzerrung des Rasters der Einzelproben kommt. Wenn die Position der Einzelproben eindeutig festgelegt ist, kann die Relevanzkontrolle auch zuverlässiger durchgeführt werden.

Gelöst wird die zweite erfindungsgemäße Aufgabe auch durch eine oben genannte Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays, bei der eine Einrichtung zur berührungslosen Abtastung der Präparate der Probenarrays vorgesehen ist, welche Abtasteinrichtung mit einer die Information über die Po-

sitionen der Einzelproben der Präparate enthaltenden Datenbank und mit einer Rechneinheit zur Verarbeitung der abgetasteten Präparate und zur Erzeugung von Datenfeldern je Einzelprobe und zur Auswahl zumindest eines Parameters aus jedem Einzelprobendatenfeld und zum Vergleich dieses Parameters oder eines davon abgeleiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verbunden ist, und dass eine Einrichtung zur Anzeige des Wertes des Vergleichs des zumindest einen Parameters oder eines davon abgeleiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit dem zumindest einen Schwellwert als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe, und ein Speicher zum Speichern dieses Relevanzkriteriums zusammen mit der Position der Einzelprobe des Präparats vorgesehen ist. Eine Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays gemäß der vorliegenden Erfindung besteht daher üblicherweise aus einer Rechneinheit, welche mit einer entsprechenden Abtasteinrichtung verbunden ist und die erhaltenen Informationen entsprechend verarbeitet.

Dabei ist die Abtasteinrichtung vorzugsweise durch eine Lichtquelle und eine Einrichtung zur Aufnahme eines Bildes des Präparats gebildet. Im Falle des Durchlichtverfahrens ist die Lichtquelle oberhalb des Präparats und die Abtasteinrichtung unterhalb des Präparats angeordnet, so dass die Abtasteinrichtung das durch das Präparat hindurchscheinende Licht erfassen kann. Im Falle der Autofluoreszenz sind die Lichtquelle und die Abtasteinrichtung oberhalb des Präparats angeordnet.

Die Aufnahmeeinrichtung kann durch einen Fluoreszenzscanner gebildet sein, der die Fluoreszenzstrahlung des Präparats, welches mit einer entsprechenden Lichtquelle angeregt wurde, aufnimmt.

Die Lichtquelle kann durch einen Laser gebildet sein, wobei die Wellenlänge an die jeweiligen Gegebenheiten und die Verwendung allfälliger Fluorochrome angepasst wird.

Ebenso können mehrere Lichtquellen in verschiedenen Wellenlängenbereichen vorgesehen sein oder auch eine Lichtquelle, welche Licht in einem sehr breiten Wellenlängenbereich aussendet.

Weiters kann eine Einrichtung zur Transformation des aufgenommenen Bildes des Schnitts in zumindest ein binäres Bild vorgesehen sein.

Um die Relevanz der erhaltenen Daten zu erhöhen, kann eine Filtereinrichtung zum Filtern der aufgenommenen Bilder der Präparate vorgesehen sein. Wie bereits oben erwähnt, kann es sich dabei um Filter handeln, welche vor die Aufnahmeeinrichtung Hardware-mäßig angeordnet werden, aber auch um Filter, welche Software-mäßig eine Bereinigung der erhaltenen Daten vornehmen.

Zusätzlich kann ein Mikroskop zur Aufnahme der Präparate zur Schaffung zusätzlicher Information zur Relevanzbestimmung vorgesehen sein.

Um eine möglichst rasche Analyse zuzulassen, kann eine Einrichtung zur automatischen Zu- und Abführung der Präparate vorgesehen sein.

Ebenso kann ein Magazin zur Aufnahme einer Vielzahl von Präparaten vorgesehen sein, aus welchem die Präparate zur Relevanzbestimmung automatisiert entnommen und wieder retourniert werden. Somit kann eine teilautomatisierte Relevanzbestimmung der Präparate erzielt werden.

Vorzugsweise ist eine Einrichtung zur Ermittlung der tatsächlichen Positionen der Einzelproben auf dem Präparat vorgesehen. Damit kann die reale Position der Einzelproben, welche häufig nicht mit der gewünschten Position übereinstimmt, zuverlässig ermittelt werden.

Schließlich kann eine Einrichtung zur Korrektur der Positionen der Einzelproben auf dem Präparat vorgesehen sein, welche mit einer Einrichtung zur Aufnahme des Präparats zur Ermittlung der tatsächlichen Positionen der Einzelproben verbunden ist. Dadurch können die üblicherweise beim Schneiden eines Probenarrays entstehenden Verzerrungen des Rasters der angeordneten Einzelproben korrigiert werden.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der beigefügten Zeichnungen näher erläutert.

Darin zeigen:

Fig. 1 ein schematisches Bild zur Veranschaulichung der Herstellung von Schnitten aus Probenarrays;

Fig. 2 die Draufsicht auf ein Beispiel eines Schnitts eines Probenarrays;

Fig. 3 ein Blockschaltbild zur Veranschaulichung des Verfahrens zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays gemäß der vorliegenden Erfindung;

Fig. 4a und 4b Beispiele einer vorhandenen und einer nicht-vorhandenen bzw. stark beschädigten Einzelprobe eines Präparats;

Fig. 5a und 5b die Messergebnisse bei den Einzelproben gemäß Fig. 4a und 4b unter Verwendung der Fluoreszenzintensität als Parameter;

Fig. 6a und 6b zwei mögliche Datensätze der Einzelproben gemäß Fig. 4a und 4b;

Fig. 7 das Messergebnis einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Ausnützung der Autofluoreszenz; und

Fig. 8 ein Blockschaltbild einer Ausführungsform der Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays.

Fig. 1 zeigt ein schematisches Bild zur Veranschaulichung der Herstellung von Präparaten 4 bzw. Schnitten aus Probenarrays 1, insbesondere Gewebeprobenarrays (TMAs tissue microarrays). Das Probenarray 1 besteht aus einem quaderförmigen Paraffinblock 2, in den einzelne zylindrische Proben 3, insbesondere Gewebeproben, eingebracht werden. Aufgrund unterschiedlicher Herkunft der Einzelproben 3, aber auch aufgrund von mechanischen Problemen beim Einbringen der Einzelproben 3 in den Paraffin-

block 2, ist die Tiefe der Einzelproben 3 im Paraffinblock 2 in der Praxis unterschiedlich. Bei der Anfertigung von Präparaten 4 bzw. Schnitten aus dem Probenarray 1, was vorzugsweise mit einem Mikrotom durchgeführt wird, fehlen insbesondere in tieferen Regionen des Probenarrays 1 häufig Einzelproben 3 an verschiedenen Positionen. Diese fehlenden Einzelproben 3 auf den Präparaten 4 stehen bei nachfolgenden histologischen oder histopathologischen Untersuchungen nicht zur Verfügung und reduzieren somit die aus den Untersuchungen erhaltenen Informationen. Es ist daher sehr wichtig, über die Relevanz der Präparate 4 eine Aussage treffen zu können.

Wie im linken Bild der Fig. 1 schematisch dargestellt, wird gemäß dem Stand der Technik eine Auswahl an Präparaten 5 bzw. Schnitten des Probenarrays 1 zur Qualitätskontrolle (QC) herangezogen. Dabei werden die Präparate 5 üblicherweise histologisch eingefärbt und aufgrund von Farbunterschieden im Mikroskopbild eine Aussage über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Einzelprobe 3 am Präparat 5 gemacht. Die Präparate 5 stehen nach der Relevanzkontrolle nicht mehr für andere Untersuchungen zur Verfügung. Dies reduziert die Anzahl der insgesamt verwertbaren Präparate 4. Zudem bietet eine nach dem Stand der Technik durchgeführte Relevanzkontrolle eine relativ unsichere Information, da für die Präparate zwischen den stichprobenartig ausgewählten Präparaten 5 keine zuverlässigen Aussagen über deren Relevanz getroffen werden kann.

Es besteht daher ein Bedarf an einem Verfahren und einer Vorrichtung zur Bestimmung der Relevanz der Präparate 4 eines Probenarrays 1, welche durch die Relevanzkontrolle nicht zerstört werden und somit für nachfolgende Untersuchungen weiterhin zur Verfügung stehen.

Fig. 2 zeigt eine Draufsicht auf ein Präparat 4 eines Probenarrays 1, bei dem die Einzelproben 3 in einem bestimmten Muster angeordnet sind, welches eine eindeutige Zuordnung der Einzelproben 3 zulässt. Im dargestellten Beispiel sind mit einem Teil der Löcher für die Einzelproben 3 die Spalten binär kodiert. Somit ist es nach Herstellung der Präparate 4 nicht möglich, die Einzelproben 3 beispielsweise durch Umdrehen oder Verdrehen des

Glasträgers zu verwechseln. Die Position der Einzelproben 3 im Probenarray 1 bzw. auf dem Präparat 4 ist eindeutig zugeordnet.

Fig. 3 zeigt ein Blockschaltbild zur Veranschaulichung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten 4 von Probenarrays 1. Beginnend mit der Herstellung eines Probenarrays 1 gemäß Block 101 werden gemäß Block 102 die Präparate 4 aus den Probenarrays 1 hergestellt. Danach wird gemäß Block 103 die Relevanzkontrolle ohne Zerstörung der Präparate 4 eingeleitet. Entsprechend Block 104 werden die Präparate 4 der Probenarrays 1, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben 3, berührungslos abgetastet, resultierend in einem Datenfeld des Präparats 4. Die berührungslose Abtastung der Präparate 4 kann beispielsweise im Durchlichtverfahren und bzw. oder durch Anwendung der Autofluoreszenz erfolgen. Entsprechend Block 105 wird die Information der Positionen der Einzelproben 3 auf dem Präparat 4 dazu verwendet, Datenfelder jeder Einzelprobe 3 des Schnittes 4 zu erzeugen. Dabei kann die theoretische Position der Einzelprobe 3 auf dem Präparat 4 oder die nach dem Vergleich der ermittelten tatsächlichen Positionen der Einzelproben 3 auf dem Präparat 4 mit den theoretischen Positionen (nach dem „Griding“-Verfahren) herangezogen werden. Diese Einzelprobendatenfelder werden nun entsprechend Block 106 derartig verarbeitet, dass zumindest ein Parameter aus dem Einzelprobendatenfeld ausgewählt und dieser oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten gemäß Block 107 mit zumindest einem Schwellwert verglichen wird und der Vergleichswert als Relevanzkriterium für die Einzelprobe 3 verwendet und zusammen mit der Position der Einzelprobe 3 des Präparats 4 gespeichert wird. Das Ergebnis der bei Block 107 erhaltenen Relevanzkontrolle kann mit Ergebnissen von zusätzlichen Untersuchungen des Präparats 4 entsprechend Block 108 zusammengeführt und in Block 109 einer Analyse unterzogen werden. Bei diesen in Block 108 geschaffenen Ergebnissen von zusätzlichen Untersuchungen des Präparats 4 kann es sich um unterschiedliche auch manuell vorgenommene Verfahren handeln, welche zusätzliche Informationen schaffen. Schließlich wird das Verfahren gemäß Block 110 beendet und die Daten gespeichert. Durch die Relevanzbestimmung wird wichtige Information geschaffen, die eine Interpretation der Daten aus den Präparaten 4 der Probenar-

rays 1 verbessert und eine bessere Ausnützung der Präparate 4 zulässt.

In Fig. 4a und 4b sind Beispiele von Autofluoreszenzaufnahmen zweier Einzelproben 3 eines Präparates 4 eines Probenarrays 1 dargestellt. Dabei handelt es sich um schematische Abbilder tatsächlicher Messergebnisse. Die Einzelprobe 3 aus Fig. 4a ist nahezu ideal kreisförmig und hebt sich vom umgebenden Paraffinblock 2 deutlich ab. Fig. 4a zeigt das Bild einer Einzelprobe 3 mit besonders hoher Qualität.

Im Gegensatz dazu zeigt Fig. 4b ein stark deformiertes Loch 5 im Paraffinblock 2, in welchem ein Rest 6 der Einzelprobe 3 oder an Paraffin vorliegt. Diese Einzelprobe 3 ist stark deformiert bzw. gar nicht vorhanden und steht daher für nachfolgende Untersuchungen nicht zur Verfügung.

Die Fig. 5a und 5b zeigen eine Variante eines Verfahrens zur Bestimmung der Relevanz von Probenarrayschnitten unter Verwendung der Einzelproben 3 gemäß den Fig. 4a und 4b. Dabei wird als Parameter beispielsweise die Fluoreszenzintensität I gewählt, deren Verteilung in Abhängigkeit der x- und y-Achse ausgewertet wird. Fig. 5a zeigt in Diagramm 7 die Summe der Fluoreszenzintensität $\sum I$ in Abhängigkeit der x-Achse und Diagramm 8 die Summe der Fluoreszenzintensität $\sum I$ in y-Richtung. Die Verläufe der Diagramme 7 und 8 weisen einen Wendepunkt auf, der ein lokales Maximum der Fluoreszenzintensität $\sum I$ im Wesentlichen in der Mitte der Einzelprobe 3 zeigt. Die Intensitätsverläufe entsprechend den Diagrammen 7 und 8 können nunmehr weiter verarbeitet werden, beispielsweise ein Mittelwert gebildet und mit einem oder mehreren Schwellwert(en) verglichen werden. Dieser Vergleichswert wird als Relevanzkriterium für die Einzelprobe 3 verwendet und zusammen mit der Positionsinformation der Einzelprobe 3 des Präparats 4 beispielsweise in einer Datenbank gespeichert. Aus den Intensitätsverläufen gemäß Fig. 5a zeigt sich eine besonders hohe Qualität der Einzelprobe 3 gemäß Fig. 4a.

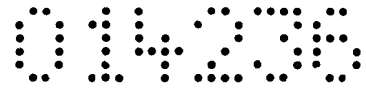
Hingegen sind die Verläufe 7 und 8 der Fluoreszenzintensitäten I in x- und y-Richtung bei der Einzelprobe gemäß Fig. 5b deutlich

unterschiedlich und weisen einerseits eine wesentlich niedrigere Intensität auf und andererseits einen deutlich vom Idealfall abweichenden Verlauf, der als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe 3 herangezogen werden kann. Im dargestellten Beispiel weist der Verlauf der Fluoreszenzintensität I ein lokales Minimum im Vergleich zur Einzelprobe 3 gemäß Fig. 5a auf. Aus dem Parameter der Fluoreszenzintensität I kann also besonders rasch und zuverlässig eine Aussage über die Relevanz der Einzelprobe 3 auf dem Präparat 4 des Probenarrays 1 getroffen werden.

Die Fig. 6a und 6b zeigen zwei weitere mögliche Datensätze der Einzelproben 3 gemäß den Fig. 4a und 4b. Dabei wird die Auto-fluoreszenzintensität I in Abhängigkeit des Pixels der Aufnahme der Einzelprobe 3, also des Einzelprobendatenfeldes dargestellt und verschiedene Werte daraus berechnet. Diese abgeleiteten Parameter, wie z.B. Extremwerte, Mittelwerte oder dgl., wie durch die horizontalen Linien eingezeichnet, können als Relevanzkriterium für die Einzelprobe 3 herangezogen werden. Wie dem Diagramm gemäß Fig. 6b entnommen werden kann, unterscheiden sich die Intensitäten I in Abhängigkeit der Lokalisation der Einzelpixel des Datenfeldes der Einzelprobe 3 deutlich von jenen gemäß Fig. 6a.

Die Fig. 6a und 6b zeigen die Ergebnisse so genannter Boxplot-Messungen. Als Box wird das durch die Quartile bestimmte Rechteck bezeichnet, welche 50 % der Daten umfasst. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand abzulesen. Dies ist ein Maß der Streuung, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt ist. Als weiteres Quartil ist der Median (durchgehende Linie) eingezeichnet. Die weiteren horizontalen Linien werden als so genannte Whisker bezeichnet, deren Länge maximal das 1,5-fache des Interquartilabstands beträgt und aus den Daten bestimmbar ist. Die oberste und die unterste strichliert gezeichnete Linie zeigen die Extremwerte des oberen und unteren Whiskers. Werte, welche außerhalb dieser Grenzen liegen, werden als Ausreißer bezeichnet und zur Relevanzbestimmung der Probe herangezogen.

Es zeigt Fig. 7 ein weiteres Beispiel einer einfachen Relevanzbestimmung gemäß dem vorliegenden Verfahren, wobei die Fluo-



reszenzintensität I im logarithmischen Maßstab in Abhängigkeit der Position L der Einzelprobe 3 dargestellt wird. Dabei zeigen die dunklen Punkte Positionen der Einzelproben 3 bzw. Pixel des Bildes der Einzelprobe 3 an, an welchen Material vorhanden ist und die weißen Punkte Positionen der Einzelproben 3 ohne Material. Schwarze Punkte unterhalb des manuell ermittelten Schwellwerts S weisen darauf hin, dass Material aus technischen Gründen nicht vorhanden ist. Dies wird als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe 3 herangezogen. Die Bestimmung des Schwellwerts S kann auch automatisch aus den Daten des Präparats ermittelt werden, wobei eine Veränderung des Schwellwerts von einem Durchgang zum anderen bei so genannten lernenden Systemen möglich ist.

Schließlich zeigt Fig. 8 ein Blockschaltbild einer möglichen Vorrichtung 10 zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten 4 von Probenarrays 1, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben 3 an verschiedenen Positionen. Die Vorrichtung 10 weist eine Einrichtung 11 zur berührungslosen Abtastung der Präparate 4 der Probenarrays 1 auf. Die Abtasteinrichtung 11 kann mit einer Datenbank 12 verbunden sein, welche Information über die Position der Einzelproben 3 der Präparate 4 enthält. Die Abtasteinrichtung 11 ist insbesondere durch eine Lichtquelle 13, vorzugsweise einen Laser, gebildet und eine Einrichtung 14 zur Aufnahme eines Bildes des Präparats 4. Für weitere Informationen kann ein Mikroskop 15 zur Aufnahme eines Bildes der Präparate 4 angeordnet sein. Die Abtasteinrichtung 11 ist mit einer Rechneinheit 16 verbunden, welche die Daten der abgetasteten Präparate 4 entsprechend verarbeitet und Datenfelder je Einzelprobe 3 erzeugt. In der Rechneinheit 16 wird ein Parameter aus jedem Einzelprobendatenfeld ausgewählt und dieser Parameter oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verglichen und der Vergleichswert auf einer Anzeigeeinrichtung 17, beispielsweise einem Bildschirm, dargestellt und in einem Speicher 18 als Relevanzkriterium zusammen mit der Position der Einzelprobe 3 des Präparates 4 gespeichert. Zur effizienteren Abwicklung des Verfahrens zur Bestimmung der Relevanz der Präparate 4 kann eine Einrichtung 19 zur automatischen Zu- und Abführung der Präparate 4 vorgesehen sein, welche vorzugsweise mit

einem Magazin 20 zur Aufnahme einer Vielzahl von Präparaten 4, die aus einem entsprechenden Lager 21 entnommen wurden, verbunden ist.

Obgleich in den Beispielen hauptsächlich auf Gewebeprobenarrays (TMAs, tissue microarrays) eingegangen wird, ist die vorliegende Erfindung, wie bereits oben erwähnt, für verschiedenste Probenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben, anwendbar.

Beispiel für die Anwendung des Verfahrens an den Schnitten eines Gewebeprobenarrays

Das gegenständliche Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Probenarray-Präparaten eignet sich zur Identifizierung der verfügbaren Einzelproben je Präparat. Im vorliegenden Beispiel wird ein Gewebeprobenarray (TMA, Tissue Microarray) mit jeweils 450 Einzelproben bzw. „Cores“ untersucht. Das Gewebeprobenarray enthält jeweils 30 Einzelproben eines bestimmten Organs bzw. Gewebes, welche in den Zeilen der folgenden Tabelle aufgelistet sind. Durch das gegenständliche Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten von Probenarrays kann nunmehr die Anzahl der Einzelproben je Gewebe festgelegt werden, was für nachfolgende Untersuchungen an diesen Präparaten wesentlich ist. Dabei wird anhand der jeweiligen Position der Einzelprobe festgestellt, welche Einzelprobe nicht vorhanden bzw. nicht verwertbar ist. Würde hingegen nur die Anzahl der nicht vorhandenen Einzelproben oder zerstörten Einzelproben ohne deren Position festgestellt, würde dies im gegenständlichen Fall eines Tissue Microarrays eine unzureichende Information liefern, da beispielsweise keine Aussage darüber getroffen werden kann, von welcher Gewebeart mehr oder weniger Einzelproben vorhanden sind. Die unten stehende Tabelle zeigt die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens an zwei Schnitten eines Gewebeprobenarrays bestehend aus 450 Einzelproben aus 15 verschiedenen Geweben. Dabei wird jede fehlende oder zerstörte Einzelprobe eindeutig identifiziert, so dass im Endeffekt die Anzahl der verwertbaren Einzelproben festgelegt werden kann. Spalte 2 der Tabelle zeigt die Anzahl der verwertbaren Einzelproben je Gewebsart bei Schnitt Nr. 4 des Gewebeprobenarrays. Insgesamt 14 der 450 Einzelproben sind defekt und somit nicht verwertbar oder fehlen und stehen

somit ebenfalls für nachfolgende Untersuchungen nicht zur Verfügung. Spalte 3 der Tabelle zeigt das Ergebnis für Schnitt Nr. 137 des gleichen Gewebeprobenarrays. Dabei sind bereits 223 von 450 Einzelproben zerstört oder nicht vorhanden. Dies zeigt deutlich das oben beschriebene Problem, dass viele Einzelproben nicht so weit in den Paraffinblock ragen und somit gerade bei tieferen Schnitten des Gewebeprobenarrays fehlen. Für bestimmte Untersuchungen oder für Untersuchungen an bestimmten Gewebsarten können jedoch bei Kenntnis dieser Zusatzinformation nunmehr auch solche Schnitte verwendet werden, bei welchen mehr Einzelproben unverwertbar sind und es kann die an sich beschränkte Anzahl an Gewebeproben optimal ausgenutzt werden. Beispielsweise wird eine Untersuchung der Gewebeproben der Zervix, Mamma oder des Ovars an Schnitt Nr. 137 durchaus sinnvoll sein, da in diesem Fall eine Mehrzahl der Einzelproben vorhanden ist, wohingegen beispielsweise nur vier von 30 Leberproben vorhanden sind. Die Kenntnis der fehlenden Einzelproben eines Präparats kann daher dazu verwendet werden, die Daten für nachfolgende automatisierte Analysen zu filtern.

Über jede Einzelprobe des Gewebeprobenarrays liegt üblicherweise auch eine Information über den Patienten vor. Beispielsweise stammen die 30 Einzelproben je Gewebsart im gegenständlichen Beispiel von 10 verschiedenen Quellen, also beispielsweise 10 verschiedenen Patienten. Demnach existieren von der selben Quelle bzw. dem selben Patienten im Idealfall 3 Einzelproben. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird die Relevanz jeder Einzelprobe des Präparats bestimmt, so dass beispielsweise eine Aussage darüber getroffen werden kann, von welcher Gewebsart alle 3 der im Idealfall vorhandenen Einzelproben verwertbar sind oder von welcher beispielsweise nur 2 oder nur 1 oder gar keine Einzelprobe verwertbar ist. Für bestimmte Untersuchungen an dem Präparat ist diese Information natürlich von erheblicher Bedeutung. Wie die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Informationen aufbereitet werden, hängt jedoch stark vom jeweiligen Anwendungsfall und den nachfolgenden Untersuchungen an den Präparaten ab.

TABELLE

	<i>Schnitt 4</i>	<i>Schnitt 137</i>
Gewebe	Anzahl der Einzelproben	Anzahl der Einzelproben
Magen	27	14
Pankreas	0	18
Ovar	0	22
Mamma	0	23
Zervix	0	24
Prostata	24	7
Hoden	30	16
Niere	30	20
Sarkom	29	14
Endometrium	29	13
Schilddrüse	30	3
Kolon	30	12
Melanom	27	15
Leber	30	4
Lunge	30	22
SUMME	436	227
fehlend	14	223

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen, dadurch gekennzeichnet, dass vorzugsweise jedes Präparat (4) berührungslos abgetastet wird, aus den erhaltenen Daten zusammen mit den Positionen der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) Datenfelder jeder Einzelprobe (3) des Präparats (4) erzeugt werden, aus jedem Einzelprobendatenfeld zumindest ein Parameter ausgewählt und dieser oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verglichen wird, und der Vergleichswert als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe (3) verwendet und zusammen mit der Position der Einzelprobe (3) des Präparats (4) gespeichert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) optisch abgetastet und das Bild gespeichert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit Licht beleuchtet und ein Bild des durchscheinenden Lichts aufgenommen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit Licht, insbesondere Laserlicht, angeregt wird und ein Bild der resultierenden Fluoreszenzstrahlung des Präparats (4) aufgenommen und gespeichert wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das aufgenommene Bild gefiltert wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit kombiniertem Licht verschiedener Wellenlängen angeregt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Bild des Präparats (4) in einem standardisierten Format, beispielsweise im TIFF- oder JPG-Format gespeichert wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Bild des Präparats (4) in zumindest ein binäres Bild transformiert wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aufgenommenen Bilder der Präparate (4) gefiltert werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Parameter die Fluoreszenzintensität, vorzugsweise über den Querschnitt der Einzelprobe (3) gemittelt und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben (3) verwendet wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass jene Einzelproben (3) eines Präparats (4), deren Relevanz unter einem vorgegebenen Relevanzgrenzwert liegt, als unverwertbar identifiziert werden und dass die Positionen aller unverwertbaren Einzelproben (3) zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats (4) gespeichert werden.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die unverwertbaren Einzelproben (3) eines Präparats (4) summiert werden.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Summe der unverwertbaren Einzelproben (3) eines Präparats (4) mit einem vorgegebenen Grenzwert verglichen wird und bei Überschreiten dieses Grenzwerts das Präparat (4) des Probenarrays (1) als unverwertbar identifiziert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) aufgrund der ermittelten Summe unverwertbarer Einzelproben (3) klassifiziert wird und ein Klassifizierungswert zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats (4) gespeichert wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein mikroskopisches Bild des Präparats (4) aufge-

nommen und zur Relevanzbestimmung verwendet wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem Einzelprobendatenfeld die geometrische Form der Einzelprobe ermittelt und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben (3) verwendet wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Präparate (4) automatisch sequentiell oder parallel verarbeitet und die erhaltenen Daten über die Relevanz der Einzelproben (3) der Präparate (4) zusammen mit einer Kennung der Präparate (4) gespeichert werden.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Positionen der Einzelproben (3) auf einem Präparat (4) vorgegeben und gespeichert sind.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) auf einem Präparat (4) aus einem Bild des Präparats (4) ermittelt werden.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) mit den gespeicherten Positionen verglichen werden, und bei Abweichung die gespeicherten Positionsinformationen entsprechend korrigiert werden.

21. Vorrichtung (10) zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung (11) zur berührungslosen Abtastung der Präparate (4) der Probenarrays (1) vorgesehen ist, welche Abtasteinrichtung (11) mit einer die Information über die Positionen der Einzelproben (3) der Präparate (4) enthaltenden Datenbank (12) und mit einer Rechereinheit (16) zur Verarbeitung der abgetasteten Präparate (4) und zur Erzeugung von Datenfeldern je Einzelprobe (3) und zur Auswahl zumindest eines Parameters aus jedem Einzelprobendatenfeld und zum Vergleich dieses Parameters oder eines davon abge-

leiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verbunden ist, und dass eine Einrichtung (17) zur Anzeige des Wertes des Vergleichs mit dem zumindest einen Schwellwert als Relevanzkriterium für die Einzelprobe (3), und ein Speicher (18) zum Speichern dieses Relevanzkriteriums zusammen mit der Position der Einzelprobe (3) des Präparates (4) vorgesehen ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Abtasteinrichtung (11) durch eine Lichtquelle (13) und eine Einrichtung (14) zur Aufnahme eines Bildes des Präparates (4) gebildet ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufnahmeeinrichtung (14) durch einen Fluoreszenzscanner gebildet ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle (13) durch einen Laser gebildet ist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Lichtquellen (13) in verschiedenen Wellenlängenbereichen vorgesehen sind.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Transformation des aufgenommenen Bildes des Präparats (4) in zumindest ein binäres Bild vorgesehen ist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass eine Filtereinrichtung zum Filtern der aufgenommenen Bilder der Präparate (4) vorgesehen ist.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass ein Mikroskop (15) zur Aufnahme der Präparate (4) zur Schaffung zusätzlicher Information zur Relevanzbestimmung vorgesehen ist.

29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung (19) zur automatischen Zu-

und Abführung der Präparate (4) vorgesehen ist.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass ein Magazin (20) zur Aufnahme einer Vielzahl von Präparaten (4) vorgesehen ist, aus welchem die Präparate (4) zur Relevanzbestimmung automatisiert entnommen und wieder retourniert werden.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Ermittlung der tatsächlichen Position der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) vorgesehen ist.

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Korrektur der Positionen der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) vorgesehen ist, welche Korrekturereinrichtung mit einer Einrichtung zur Aufnahme des Präparats (4) zur Ermittlung der tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) verbunden ist.

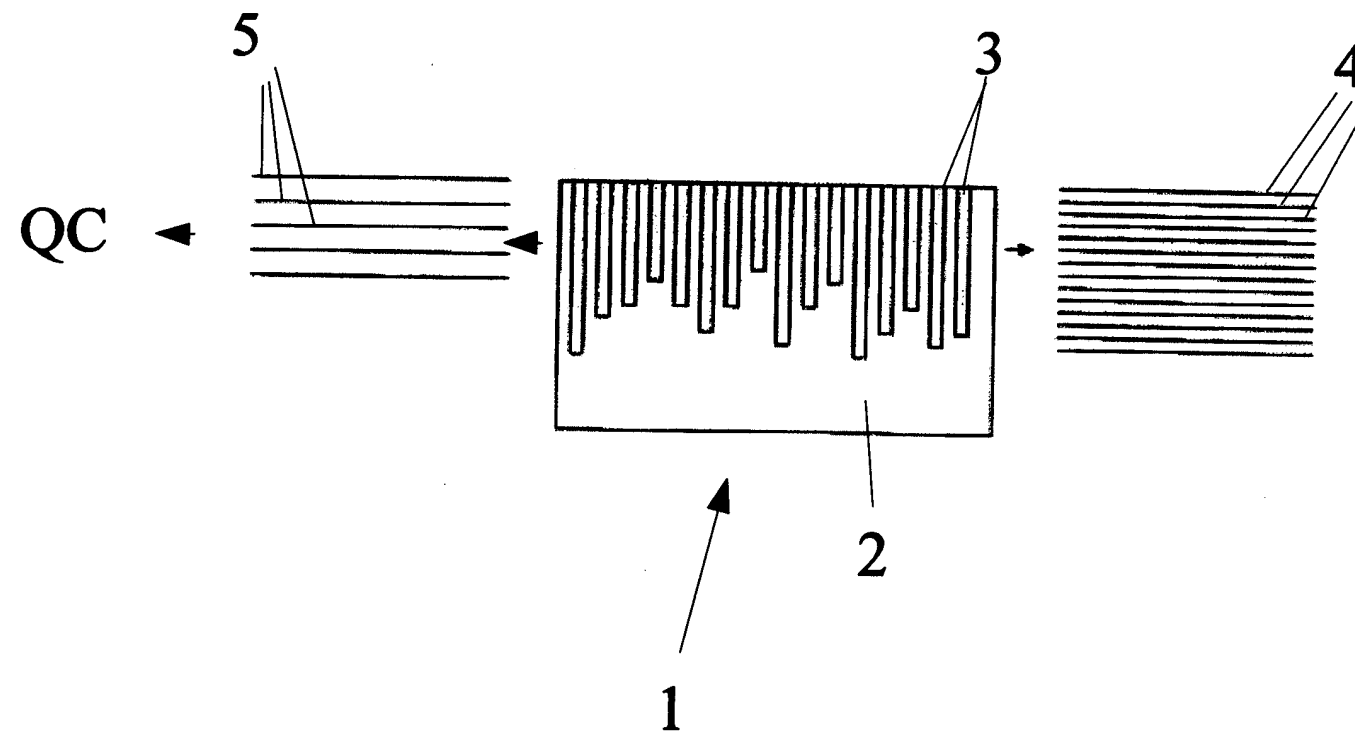
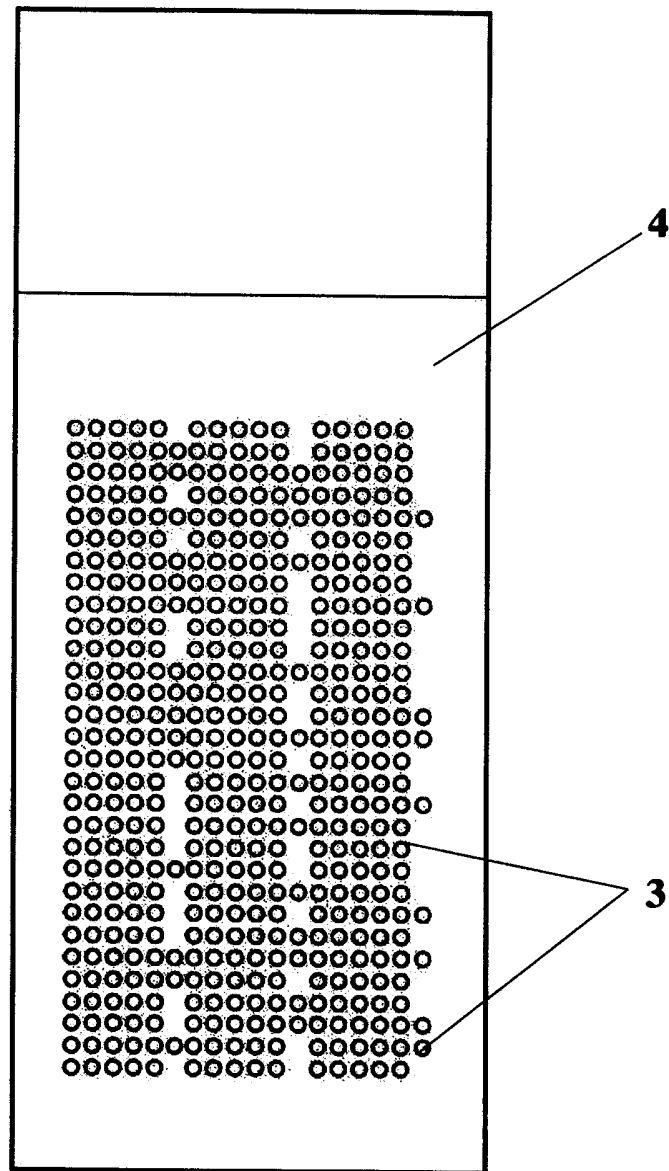


FIG. 1



**Fig. 2**

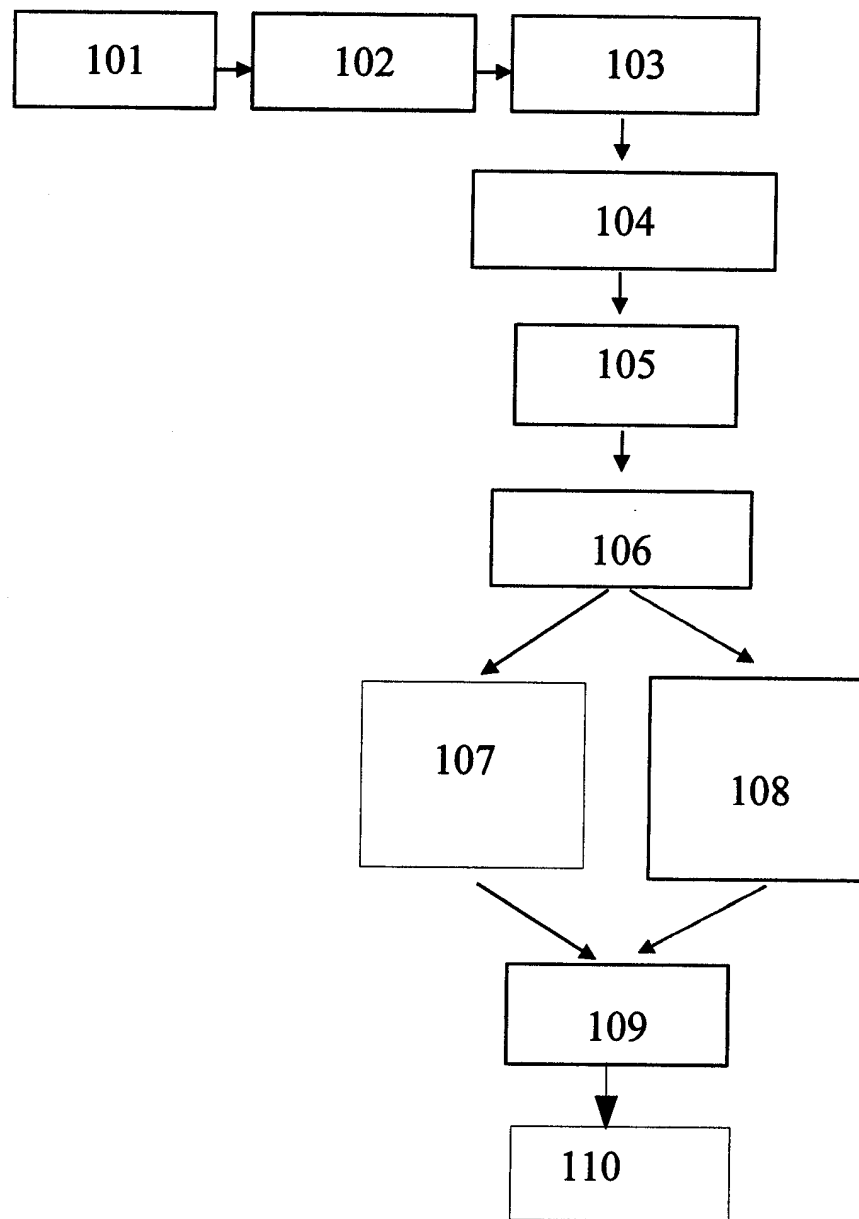


FIG. 3



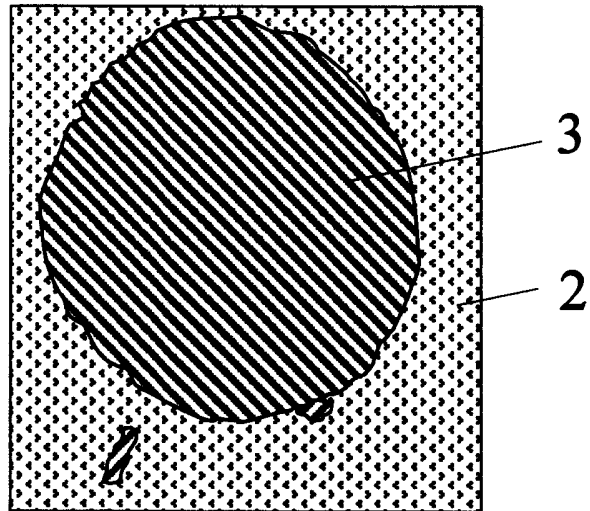


FIG. 4a

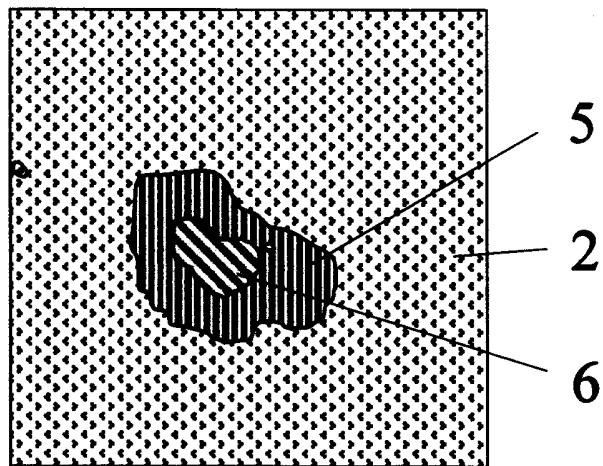


FIG. 4b

014238

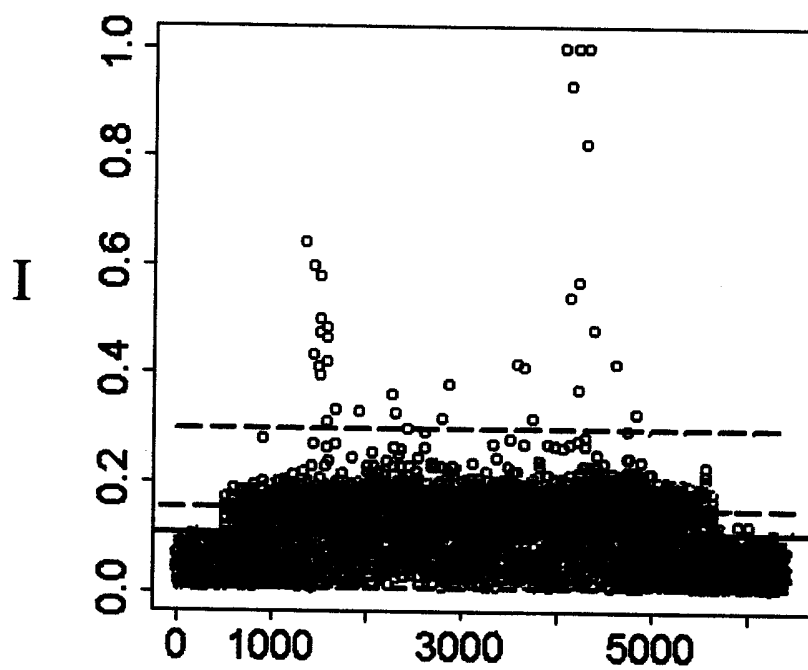


FIG. 6a

014238

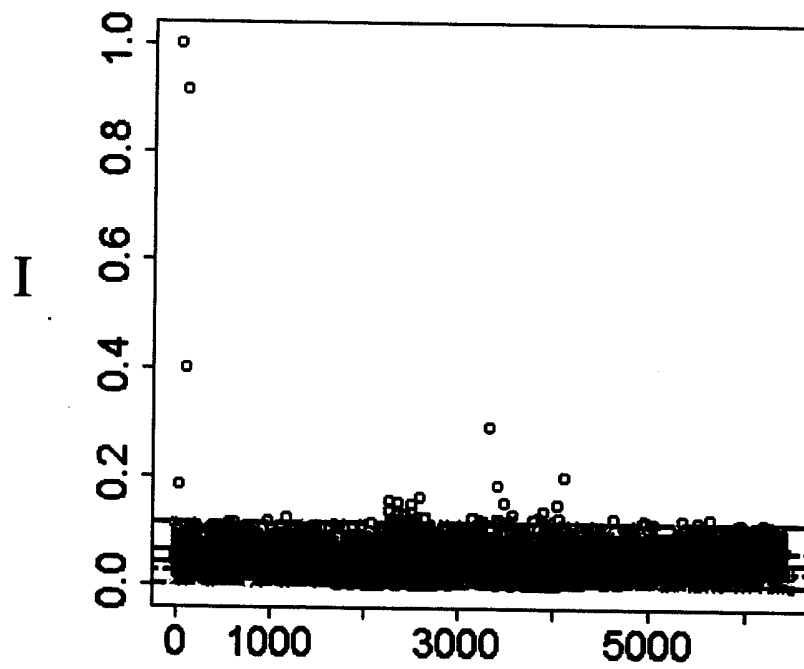


FIG. 6b

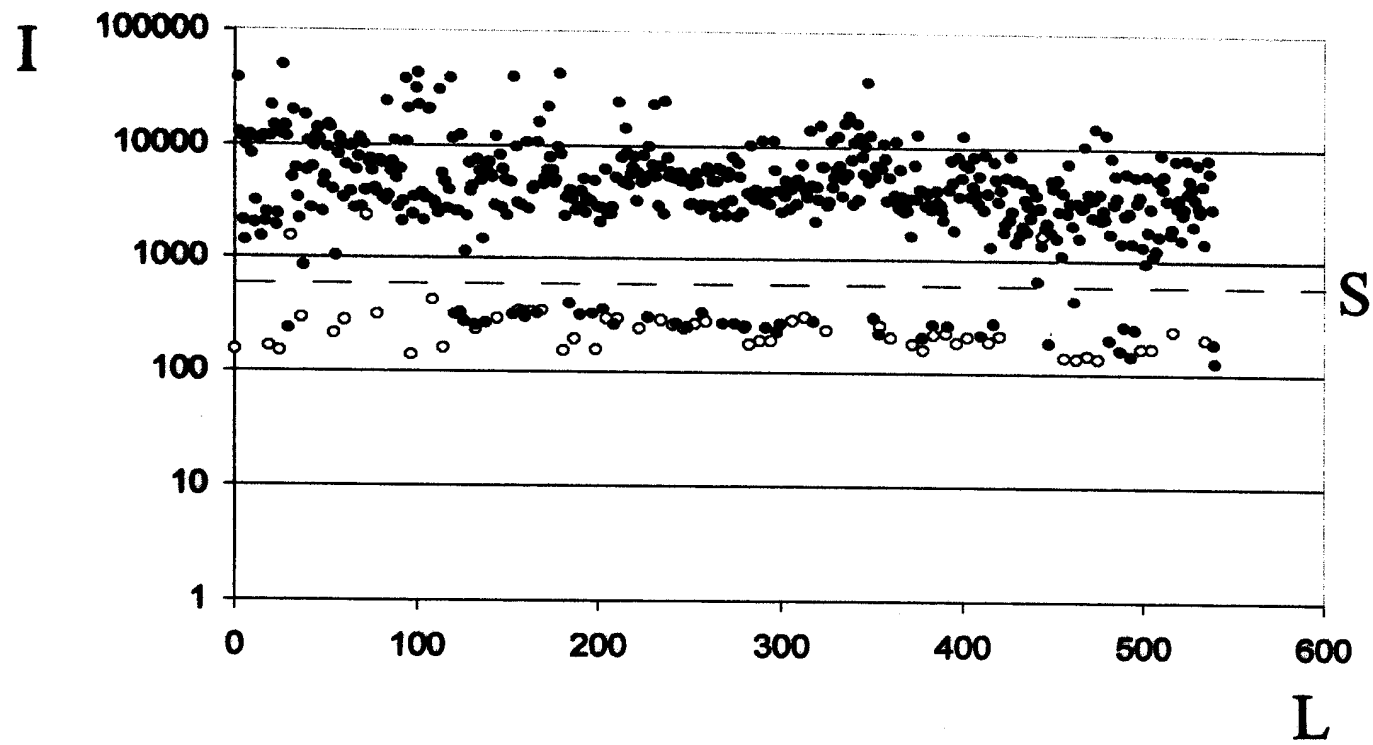


FIG. 7



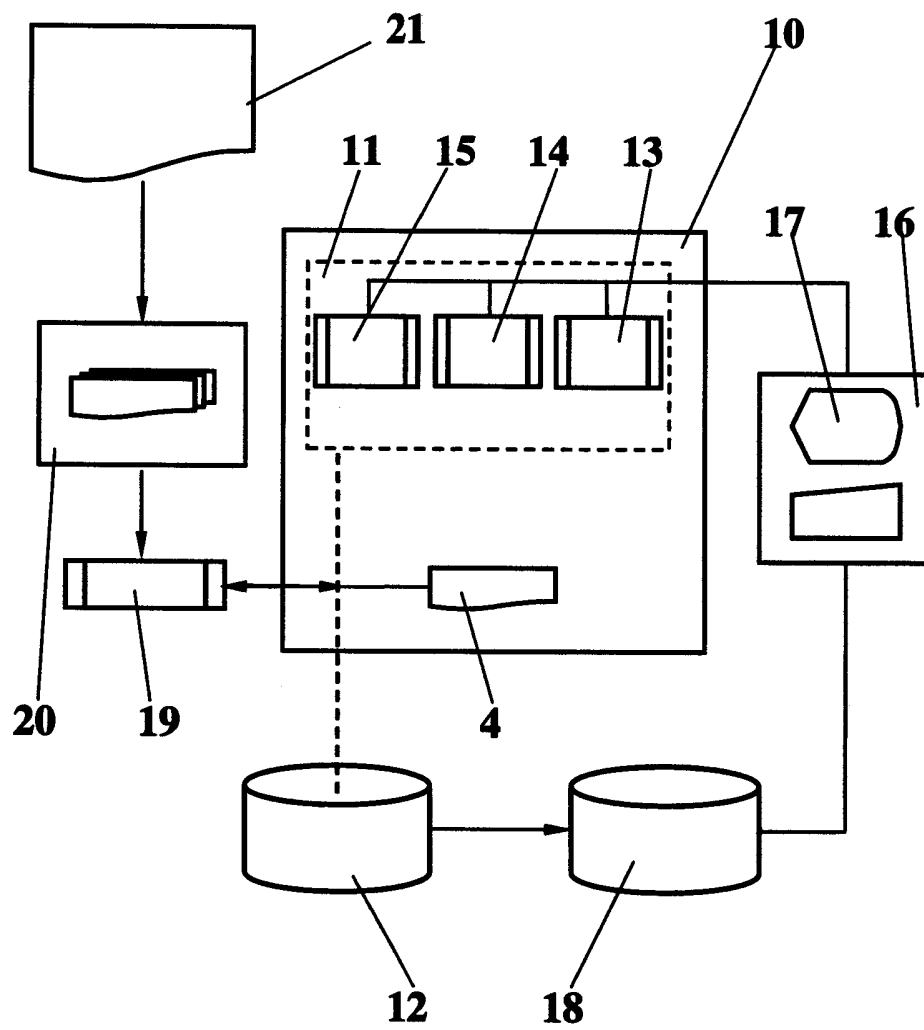


FIG. 8

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen, dadurch gekennzeichnet, dass vorzugsweise jedes Präparat (4) zerstörungsfrei abgetastet wird, aus den erhaltenen Daten zusammen mit den Positionen der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) Datenfelder jeder Einzelprobe (3) des Präparats (4) erzeugt werden, aus jedem Einzelprobendatenfeld zumindest ein Parameter ausgewählt und dieser oder ein davon abgeleiteter Wert oder eine Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verglichen wird, und der Vergleichswert als Kriterium für die Relevanz der Einzelprobe (3) verwendet wird, und jene Einzelproben (3) des Präparats (4), deren Relevanz unter einem vorgegebenen Relevanzgrenzwert liegt, als unverwertbar identifiziert werden, und dass der Vergleichswert zusammen mit der Position der Einzelprobe (3) sowie die Positionen aller unverwertbaren Einzelproben (3) zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats (4) gespeichert werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) optisch abgetastet und das Bild gespeichert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit Licht beleuchtet und ein Bild des durchscheinenden Lichts aufgenommen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit Licht, insbesondere Laserlicht, angeregt wird und ein Bild der resultierenden Fluoreszenzstrahlung des Präparats (4) aufgenommen und gespeichert wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das aufgenommene Bild gefiltert wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) mit kombiniertem Licht verschiedener Wellenlängen angeregt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Bild des Präparats (4) in einem standardisierten Format, beispielsweise im TIFF- oder JPG-Format gespeichert wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Bild des Präparats (4) in zumindest ein binäres Bild transformiert wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aufgenommenen Bilder der Präparate (4) gefiltert werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Parameter die Fluoreszenzintensität, vorzugsweise über den Querschnitt der Einzelprobe (3) gemittelt und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben (3) verwendet wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die unverwertbaren Einzelproben (3) eines Präparats (4) summiert werden.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Summe der unverwertbaren Einzelproben (3) eines Präparats (4) mit einem vorgegebenen Grenzwert verglichen wird und bei Überschreiten dieses Grenzwerts das Präparat (4) des Probenarrays (1) als unverwertbar identifiziert wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat (4) aufgrund der ermittelten Summe unverwertbarer Einzelproben (3) klassifiziert wird und ein Klassifizierungswert zusammen mit einer eindeutigen Kennung des Präparats (4) gespeichert wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein mikroskopisches Bild des Präparats (4) aufgenommen und zur Relevanzbestimmung verwendet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass aus dem Einzelprobendatenfeld die geometrische Form der Einzelprobe ermittelt und als Parameter zur Feststellung der Relevanz der Einzelproben (3) verwendet wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Präparate (4) automatisch sequentiell oder parallel verarbeitet und die erhaltenen Daten über die Relevanz der Einzelproben (3) der Präparate (4) zusammen mit einer Kennung der Präparate (4) gespeichert werden.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Positionen der Einzelproben (3) auf einem Präparat (4) vorgegeben und gespeichert sind.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) auf einem Präparat (4) aus einem Bild des Präparats (4) ermittelt werden.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) mit den gespeicherten Positionen verglichen werden, und bei Abweichung die gespeicherten Positionsinformationen entsprechend korrigiert werden.

20. Vorrichtung (10) zur Bestimmung der Relevanz von Präparaten (4) von Probenarrays (1), insbesondere Gewebeprobenarrays, enthaltend eine Vielzahl an einzelnen Proben (3) an verschiedenen Positionen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung (11) zur zerstörungsfreien Abtastung der Präparate (4) der Probenarrays (1) vorgesehen ist, welche Abtasteinrichtung (11) mit einer die Information über die Positionen der Einzelproben (3) der Präparate (4) enthaltenden Datenbank (12) und mit einer Rechereinheit (16) zur Verarbeitung der abgetasteten Präparate (4) und zur Erzeugung von Datenfeldern je Einzelprobe (3) und zur Auswahl zumindest eines Parameters aus jedem Einzelprobendatenfeld und zum Vergleich dieses Parameters oder eines davon abgeleiteten Wertes oder einer Kombination von Parametern oder davon abgeleiteten Werten mit zumindest einem Schwellwert verbunden ist, und dass eine Einrichtung (17) zur Anzeige des Wertes des

Vergleichs mit dem zumindest einen Schwellwert als Relevanzkriterium für die Einzelprobe (3), und ein Speicher (18) zum Speichern dieses Relevanzkriteriums zusammen mit der Position der Einzelprobe (3) des Präparates (4) vorgesehen ist.

21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Abtasteinrichtung (11) durch eine Lichtquelle (13) und eine Einrichtung (14) zur Aufnahme eines Bildes des Präparates (4) gebildet ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufnahmeeinrichtung (14) durch einen Fluoreszenzscanner gebildet ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle (13) durch einen Laser gebildet ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Lichtquellen (13) in verschiedenen Wellenlängenbereichen vorgesehen sind.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Transformation des aufgenommenen Bildes des Präparats (4) in zumindest ein binäres Bild vorgesehen ist.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass eine Filtereinrichtung zum Filtern der aufgenommenen Bilder der Präparate (4) vorgesehen ist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass ein Mikroskop (15) zur Aufnahme der Präparate (4) zur Schaffung zusätzlicher Information zur Relevanzbestimmung vorgesehen ist.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung (19) zur automatischen Zu- und Abführung der Präparate (4) vorgesehen ist.

29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 28, dadurch ge-

kennzeichnet, dass ein Magazin (20) zur Aufnahme einer Vielzahl von Präparaten (4) vorgesehen ist, aus welchem die Präparate (4) zur Relevanzbestimmung automatisiert entnommen und wieder retourniert werden.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Ermittlung der tatsächlichen Position der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) vorgesehen ist.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Korrektur der Positionen der Einzelproben (3) auf dem Präparat (4) vorgesehen ist, welche Korrektureinrichtung mit einer Einrichtung zur Aufnahme des Präparats (4) zur Ermittlung der tatsächlichen Positionen der Einzelproben (3) verbunden ist.

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : G01N 33/483 (2006.01); G01N 21/64 (2006.01); G06K 9/00 (2006.01); H04N 7/18 (2006.01); A61B 1/04 (2006.01); A61B 5/00 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: G01N 33/483, G01N33/483B, G01N33/483B1, G01N21/64A, G06K9/00, H04N7/18E, A61B1/04, A61B5/00B,		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): G01N, A61B, H04N, G06K		
Konsultierte Online-Datenbank: EPODOC, WPI, PAJ, TXT, Pubmed, Embase, Internet		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 30. November 2005 eingereichten Ansprüchen 1-32 erstellt.		
Kategorie ⁹	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2004/0136581A1 (Chroma Vision Medical Systems, Inc.) 15. Juli 2004 (15.07.2004) <i>*Ganzes Dokument, besonders Ansprüche 1-26*</i> --	1-32
X	WO99/39184A1 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.) 5. August 1999 (05.08.1999) <i>*Ganzes Dokument, besonders Ansprüche, Seite 7 Zeilen 17-19, *</i> --	1-32
X	WO02/101635A1 (Applied Imaging Corporation) 19. Dezember 2002 (19.12.2002) <i>*Ganzes Dokument, besonders Ansprüche*</i> ----	1-32
Datum der Beendigung der Recherche: 10. April 2006		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Dr. GÖRNER